

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07C 227/34, C07B 57/00, C07C 229/26	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/17153 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. März 2000 (30.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07060 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. September 1999 (22.09.99) (30) Prioritätsdaten: 98117982.3 23. September 1998 (23.09.98) EP (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LONZA AG [CH/CH]; (Geschäftsleitung: 4002 Basel), CH-3945 Gampel/Wallis (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEUL, Thomas [DE/CH]; Kleegärtenstrasse 63, CH-3930 Visp (CH). (74) Anwälte: RITTHALER, Wolfgang usw.; Winter, Brandl & Partner, Alois-Steinecker-Strasse 22, D-85354 Freising (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING (-)- α -(DIFLUOROMETHYL)ORNITHINE-MONOHYDROCHLORIDE MONOHYDRATE (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON (-)- α -(DIFLUORMETHYL)ORNITHIN-MONOHYDROCHLORID MONOHYDRAT (57) Abstract According to the invention, (+/-)- α -(difluoromethyl)ornithine is cleaved into its isomers by means of (-)-O, O'-di-p -toluyol -L-tartaric acid. (+/-)- α -(difluoromethyl)ornithine -monohydroch loride monohydrate and notably its (-)-isomer are inhibitors of ornithine decarboxylase and thus have numerous pharmacological actions. (57) Zusammenfassung (+/-)- α -(Difluormethyl)ornithin wird mit (-)-O, O'-Di-p- toluoyl-L-weinsäure in seine Isomeren gespalten. (+/-)- α -(Difluormethyl)ornithin -monohydrochlorid monohydrat und insbesondere das (-)-Isomer sind Inhibitoren der Ornithindecarboxylase und besitzen dadurch zahlreiche pharmakologische Wirkungen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

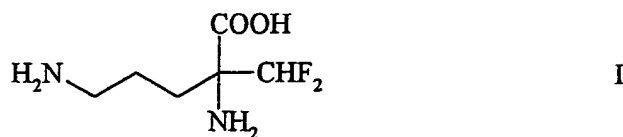
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Verfahren zur Herstellung von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid
monohydrat**

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Racematspaltung von (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin der Formel



10

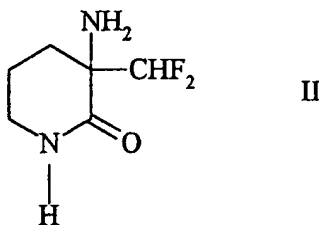
mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure. (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin ist ein Inhibitor der Ornithindecaboxylase und besitzt zahlreiche pharmakologische Wirkungen (US-A-4 413 141).

15 Es ist bekannt, dass die pharmakologische Aktivität des (-)-Isomers bedeutend grösser ist als diejenige des Racemats (WO-A-98/25603).

Die bekannten Methoden zur Herstellung des (-)-Isomers sind jedoch aufwendig und bezüglich erzielbarer Ausbeute und optischer Reinheit unbefriedigend.

20

Gemäss US-A 4 413 141 oder US-A 4 309 442 wird zur Racematspaltung das DL-3-Amino-3-difluormethyl-2-piperidon der Formel



herangezogen, welches zunächst aus dem racemischen DL- α -(Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid monohydrat via Bildung des Methylesters und Cyclisierung mit Alkoholat hergestellt werden muss. Die Racematspaltung des Piperidons wird mit
5 klassischen Racematspaltungsagenzien wie z.B. mit (+)-Campher-10-sulfonsäure oder mit (+)- oder (-)-Binaphthylphosphorsäure beschrieben.

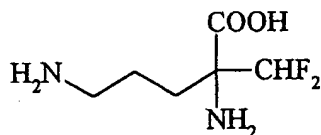
Die Aufgabe der Erfindung bestand darin, einen einfacheren und bezüglich Ausbeute und optischer Reinheit verbesserten Zugang zum gewünschten Isomer zu entwickeln.

10

Es wurde gefunden, dass (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin ohne Umwege und ohne die genannten Nachteile in Kauf nehmen zu müssen, mit der kommerziell erhältlichen (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure zu spalten ist, und somit die Aufgabe folglich auf
überraschend einfache Weise gelöst werden konnte.

15

Gegenstand der Erfindung sind daher gemäss Anspruch 1 diastereomere Salze von (+)- oder (-)- α -(Difluormethyl)ornithin der Formel



20

mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure, bevorzugt das 1:1 diastereomere Salz von (+)- oder (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure und besonders bevorzugt das 1:1 diastereomere Salz von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit
25 (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure.

Beim bevorzugten molaren Verhältnis von Racematspaltungsagens zu (-)- α -(Difluormethyl)ornithin von 1:1 stehen für die Bindung prinzipiell zwei freie Aminogruppen zur Verfügung. Von der Erfindung sind grundsätzlich beide Diastereomere umfasst.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Verfahren nach Anspruch 4. Darin wird die Racematspaltung von (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure durchgeführt.

- Zweckmässig erfolgt die Racematspaltung von (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure in Gegenwart von einem Gemisch aus Wasser und
10 einem mit Wasser mischbaren polaren organischen Lösungsmittel.

- Geeignete mit Wasser mischbare polare organische Lösungsmittel sind z.B. niedere aliphatische Alkohole, wie Methanol oder Ethanol oder Acetonitril. Bevorzugtes mit
15 Wasser mischbares polares organisches Lösungsmittel ist Acetonitril.

- Die Komponenten werden zweckmässig zusammen durch Erhitzen in Lösung gebracht. Beim Abkühlen kristallisiert in der Regel das gewünschte Diastereomer von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure aus während das
20 Diastereomer von (+)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure in Lösung verbleibt.

- Üblicherweise wird die Mischung Wasser / mit Wasser mischbarem polarem organischem Lösungsmittel so gewählt, dass das gewünschte Diastereomer von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure beim Abkühlen der
25 Lösung leicht und quantitativ auskristallisiert.

- Bevorzugt wird zur Kristallisation des 1:1 Diastereomers von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure eine Mischung
30 Acetonitril / Wasser von 0,9 zu 1 bis 1,3 zu 1 gewählt.

Die Freisetzung des (-)- α -(Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid monohydrats aus dem Diastereomer erfolgt durch Ansäuern mit einer Mineralsäure wie z.B. mit Salzsäure. Durch Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel kann das (-)- α -(Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid monohydrat in hoher Ausbeute und hoher optischer Reinheit erhalten werden. Ebenso kann aus dieser Extraktion die (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure zurückgewonnen werden.

Das in der Regel in der Lösung befindliche Diastereomer von (+)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-Di-O,O'-p-toluoyl-L-weinsäure kann ebenfalls z.B. nach Eindampfen der Lösung analog durch Ansäuern mit einer Mineralsäure als (+)- α -(Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid monohydrat freigesetzt werden, welches anschliessend durch Extraktion gewonnen werden kann.

Beispiele:

Beispiel 1:

Herstellung von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin • HCl • H₂O

5

9,1 g (\pm)- α -(Difluormethyl)-ornithin und 19,7 g (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure wurden in einer Mischung von 150 ml Acetonitril und 110 ml Wasser vorgelegt und zum Sieden erhitzt, wobei eine klare Lösung entstand. Beim Abkühlen kristallisierte bei 47 bis 48°C das diastereomere 1:1 Salz aus (-)- α -(Difluormethyl)ornithin und (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure aus. Die Kristallisation wurde durch Abkühlen auf 5°C bis 0°C vervollständigt. Das auskristallisierte Salz wurde abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 9,7 g weisses kristallines Produkt.

$$[\alpha]_D^{20} = -99,1^\circ \text{ (c = 1 in MeOH)}$$

15	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ =	7,83 (d, J = 7,7 Hz, 4 H)
		7,30 (d, J = 7,7 Hz, 4H)
		6,21 (t, J = 54 Hz, 1 H)
		5,63 (s, 2 H)
		2,77 - 2,66 (m, 2 H)
20		2,36 (s, 6 H)
		1,87 - 1,46 (m, 4 H)

Fp: 172,9 – 173,7°C

8,5 g dieses Salzes wurden in 100 ml Wasser vorgelegt und mit einer Lösung von
25 1,7 g konzentrierter Salzsäure (32,2%ig) in 20 ml Wasser versetzt. Die Suspension
wurde mit 200 ml Chloroform extrahiert. Die wässrige Phase wurde zur Trockene
eingedampft. Nach Trocknen bei 40°C im Vakuumschrank über Nacht erhielt man
3,2 g weisses Produkt.

30 $[\alpha]_D^{20} = -8,8^\circ$ ($c = 0,7$ in MeOH)

Beispiel 2:**Herstellung von (+)- α -(Difluormethyl)ornithin • HCl • H₂O**

Aus der eingedampften Mutterlauge der Racematspaltung aus Beispiel 1 wurde nach
5 dem oben beschriebenen Verfahren (+)- α -(Difluormethyl)ornithin monohydrochlorid
monohydrat mit einer optischen Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +3,1^\circ$ (c = 7,0 in MeOH)
isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ = 6,30 (t, J = 54 Hz, 1 H)

10 3,01 (m, 2H)
 2,05 (m, 1 H)
 1,89 (m, 1H)
 1,85 (m, 1H)
 1,62 (m, 1H)

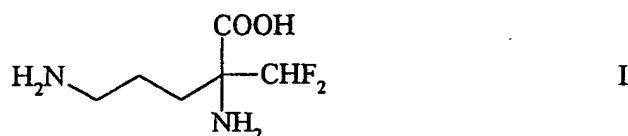
15

Fp: $\geq 240^\circ\text{C}$

Patentansprüche

1. Diastereomere Salze von (+)- oder (-)- α -(Difluormethyl)ornithin der Formel

5



mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure.

10

2. 1:1 diastereomeres Salz von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure.
3. 1:1 diastereomeres Salz von (+)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure.
- 15
4. Verfahren zur Racematspaltung von (\pm)- α -(Difluormethyl)ornithin der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass die Racematspaltung mit (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-L-weinsäure durchgeführt wird.
- 20
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass in Gegenwart von einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren polaren organischen Lösungsmittel gearbeitet wird.
- 25
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass Acetonitril als mit Wasser mischbares polares organisches Lösungsmittel verwendet wird.

7. Verfahren nach einem der Patentansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das 1:1 diastereomere Salz von (-)- α -(Difluormethyl)ornithin mit (-)-O,O'-Di-p-Toluoyl-L-weinsäure auskristallisiert wird und durch Ansäuern das (-)- α -(Difluormethyl)ornithin-monohydrochlorid monohydrat freigesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C227/34 C07B57/00 C07C229/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	F. J. KEARLEY ET AL.: "The resolution of amino acids." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 73, no. 12, 24 December 1951 (1951-12-24), pages 5783-5785, XP002127217 DC US page 5784	1,4
A	DAVID A. JAEGER ET AL.: "Electrophilic substitution at saturated carbon." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 101, no. 3, 31 January 1979 (1979-01-31), pages 717-732, XP002127218 DC US page 727	1,4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2000

Date of mailing of the international search report

26/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07060

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OSIPOV S N ET AL: "New Efficient Syntheses of alpha-Difluoromethyl- and alpha-Trifluoromethyl-Ornithine" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 38, no. 34, page 5965-5966 XP004086546 ISSN: 0040-4039	1
A	J. JACQUES ET AL.: "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" 1981, JOHN WILEY & SONS, NEW YORK. CHICHESTER. BRISBANE. TORONTO XP002127219 page 261 -page 263	4
A	EP 0 365 213 A (LILLY CO ELI) 25 April 1990 (1990-04-25) claim 1; examples 1,2	1
A	US 4 309 442 A (JUNG MICHEL ET AL) 5 January 1982 (1982-01-05) cited in the application example 2	1
A	WO 98 25603 A (ILEX ONCOLOGY INC ;SHAKED ZE EV (US); WEIS ALEXANDER (US)) 18 June 1998 (1998-06-18) cited in the application page 26	1
A	WO 98 14188 A (ILEX ONCOLOGY INC ;LOVE RICHARD (US); MANGOLD GINA (US); WEIS ALEX) 9 April 1998 (1998-04-09) cited in the application page 18 -page 21	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07060

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0365213 A	25-04-1990	US 4931557 A AT 116314 T CA 1280431 A DE 68920265 D DE 68920265 T ES 2065396 T GR 3015499 T IE 65190 B JP 2169588 A	05-06-1990 15-01-1995 19-02-1991 09-02-1995 24-05-1995 16-02-1995 30-06-1995 04-10-1995 29-06-1990
US 4309442 A	05-01-1982	AU 522660 B AU 3732778 A BE 868882 A BE 881208 A BE 881209 A CA 1091661 A CH 642055 A DE 2828739 A FR 2430418 A GB 2001960 A,B JP 1022259 B JP 1538170 C JP 54019913 A NL 7807453 A,B, PH 24817 A SE 7807691 A US 4330559 A US 4438270 A US 5614557 A US 4413141 A US 4560795 A US 4496588 A DK 309478 A,B, ES 471596 A ES 478610 A ES 478611 A ES 478612 A HK 76986 A IE 47081 B IL 54912 A IT 1105099 B JP 1660468 C JP 3025424 B JP 63246365 A NZ 187536 A SE 444934 B US 4866206 A US 4743691 A ZA 7803349 A	17-06-1982 03-01-1980 03-11-1978 16-05-1980 16-05-1980 16-12-1980 30-03-1984 01-02-1979 01-02-1980 14-02-1979 25-04-1989 16-01-1990 15-02-1979 15-01-1979 30-10-1990 12-01-1979 18-05-1982 20-03-1984 25-03-1997 01-11-1983 24-12-1985 29-01-1985 12-01-1979 01-10-1979 16-07-1979 16-07-1979 16-09-1979 17-10-1986 14-12-1983 30-11-1984 28-10-1985 21-04-1992 05-04-1991 13-10-1988 23-03-1982 20-05-1986 12-09-1989 10-05-1988 27-06-1979
WO 9825603 A	18-06-1998	AU 5526898 A	03-07-1998
WO 9814188 A	09-04-1998	AU 4751597 A EP 0871441 A	24-04-1998 21-10-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07060

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C227/34 C07B57/00 C07C229/26

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	F. J. KEARLEY ET AL.: "The resolution of amino acids." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 73, Nr. 12, 24. Dezember 1951 (1951-12-24), Seiten 5783-5785, XP002127217 DC US Seite 5784	1,4
A	DAVID A. JAEGER ET AL.: "Electrophilic substitution at saturated carbon." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 101, Nr. 3, 31. Januar 1979 (1979-01-31), Seiten 717-732, XP002127218 DC US Seite 727	1,4

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Januar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/01/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rufet, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07060

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	OSIPOV S N ET AL: "New Efficient Syntheses of alpha-Difluoromethyl- and alpha-Trifluoromethyl-Ornithine" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 38, Nr. 34, Seite 5965-5966 XP004086546 ISSN: 0040-4039 ---	1
A	J. JACQUES ET AL.: "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" 1981, JOHN WILEY & SONS, NEW YORK . CHICHESTER . BRISBANE . TORONTO XP002127219 Seite 261 -Seite 263 ---	4
A	EP 0 365 213 A (LILLY CO ELI) 25. April 1990 (1990-04-25) Anspruch 1; Beispiele 1,2 ---	1
A	US 4 309 442 A (JUNG MICHEL ET AL) 5. Januar 1982 (1982-01-05) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 2 ---	1
A	WO 98 25603 A (ILEX ONCOLOGY INC ;SHAKED ZE EV (US); WEIS ALEXANDER (US)) 18. Juni 1998 (1998-06-18) in der Anmeldung erwähnt Seite 26 ---	1
A	WO 98 14188 A (ILEX ONCOLOGY INC ;LOVE RICHARD (US); MANGOLD GINA (US); WEIS ALEX) 9. April 1998 (1998-04-09) in der Anmeldung erwähnt Seite 18 -Seite 21 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07060

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0365213 A	25-04-1990	US 4931557 A	05-06-1990
		AT 116314 T	15-01-1995
		CA 1280431 A	19-02-1991
		DE 68920265 D	09-02-1995
		DE 68920265 T	24-05-1995
		ES 2065396 T	16-02-1995
		GR 3015499 T	30-06-1995
		IE 65190 B	04-10-1995
		JP 2169588 A	29-06-1990
US 4309442 A	05-01-1982	AU 522660 B	17-06-1982
		AU 3732778 A	03-01-1980
		BE 868882 A	03-11-1978
		BE 881208 A	16-05-1980
		BE 881209 A	16-05-1980
		CA 1091661 A	16-12-1980
		CH 642055 A	30-03-1984
		DE 2828739 A	01-02-1979
		FR 2430418 A	01-02-1980
		GB 2001960 A, B	14-02-1979
		JP 1022259 B	25-04-1989
		JP 1538170 C	16-01-1990
		JP 54019913 A	15-02-1979
		NL 7807453 A, B,	15-01-1979
		PH 24817 A	30-10-1990
		SE 7807691 A	12-01-1979
		US 4330559 A	18-05-1982
		US 4438270 A	20-03-1984
		US 5614557 A	25-03-1997
		US 4413141 A	01-11-1983
		US 4560795 A	24-12-1985
		US 4496588 A	29-01-1985
		DK 309478 A, B,	12-01-1979
		ES 471596 A	01-10-1979
		ES 478610 A	16-07-1979
		ES 478611 A	16-07-1979
		ES 478612 A	16-09-1979
		HK 76986 A	17-10-1986
		IE 47081 B	14-12-1983
		IL 54912 A	30-11-1984
		IT 1105099 B	28-10-1985
		JP 1660468 C	21-04-1992
		JP 3025424 B	05-04-1991
		JP 63246365 A	13-10-1988
		NZ 187536 A	23-03-1982
		SE 444934 B	20-05-1986
		US 4866206 A	12-09-1989
		US 4743691 A	10-05-1988
		ZA 7803349 A	27-06-1979
WO 9825603 A	18-06-1998	AU 5526898 A	03-07-1998
WO 9814188 A	09-04-1998	AU 4751597 A	24-04-1998
		EP 0871441 A	21-10-1998